

**DIE BEDEUTUNG DES MITRALKLAPPENPROLAPSES
UND DER THROMBOZYTENDYSFUNKTION IN DER
PATHOGENESE DER HEMIPLEGISCHEN MIGRÄNE:
UNTERSUCHUNGEN AN 62 MIGRÄNIKERN**

ULRICH ROSSMANITH

1986

*Diss
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Professor Dr. Th.Brandt

Die Bedeutung des Mitralklappenprolapses und der
Thrombozytendysfunktion in der Pathogenese der hemiplegischen
Migräne:

Untersuchungen an 62 Migränikern

Inangural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ulrich Rossmannith
aus
Kaufbeuren
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr. Th.Brandt

Dekan:

Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

03. 06. 1986

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

- 1.1. EINLEITUNG
- 1.2. Der Mitralklappenprolaps (MKP)
 - 1.2.1. Einführung
 - 1.2.2. Prävalenz, Alters- und Geschlechtsverteilung beim MKP
 - 1.2.3. MKP: Klinische Symptomatik
 - 1.2.4. MKP: Pathologisch-anatomische Veränderungen
 - 1.2.5. MKP: Komplikationen
 - Arrhythmien
 - Cerebrovaskuläre Komplikationen
 - Bakterielle Endokarditiden
 - 1.2.6. MKP: Pathophysiologie
 - 1.2.6.1. MKP und Störungen der Thrombozytenfunktion
2. MKP und Migräne
3. Migräne, cerebrovaskuläre Komplikationen und gestörte Thrombozytenfunktion
4. Migräne und MKP: Gemeinsamkeiten
 - 4.1. Altersgruppe und Geschlechtsverteilung
 - 4.2. Klinische Symptome
 - 4.3. Komplikationen
 - 4.4. Störungen der Thrombozytenfunktion
 - 4.5. Sympathikotonus
 - 4.6. Therapie
5. ZIEL DER ARBEIT
6. MATERIAL UND METHODIK
 - 6.1. Patientengut und Vergleichsgruppe
 - 6.2. Methodik der Thrombozytenaggregationsmessung
 - 6.3. Methodik der Echokardiographie
 - 6.4. Verwendete Testverfahren
7. ERGEBNISSE
8. DISKUSSION
9. LITERATUR

1.1. Einleitung

Der Mitralklappenprolaps (MKP) ist einer der häufigsten Herzklappenfehler des Erwachsenenalters (47). Cerebrovaskuläre Ereignisse thrombembolischer Genese stellen eine besonders schwere Komplikation eines MKP dar. Bei Patienten unter 45 Jahren sollen 30% der transischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkte von einem MKP herrühren (8, 9, 76). Auffällig ist das häufige Vorkommen von Migräne bei Patienten mit MKP (2, 55). Die fokalneurologischen Ausfälle bei Patienten mit hemiplegischer Migräne (63) ähneln den Symptomen einer TIA, wie sie auch bei MKP-Patienten vorkommen. Darüberhinaus scheint das Risiko, einen Hirninfarkt zu erleiden, vor allem bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne höher zu sein als in der Normalpopulation (36, 67, 68). Migräniker weisen schon im kopfschmerzfreen Intervall (49) eine erhöhte Thrombozytenadhäsivität und -aggregationsneigung auf. Solch eine Thrombozytendysfunktion, die einen Risikofaktor für cerebrovaskuläre Komplikationen darstellt, wurde auch bei Patienten mit MKP festgestellt (28, 78, 85).

Beide Krankheiten weisen noch eine Reihe anderer Gemeinsamkeiten auf: Sowohl der MKP als auch die Migräne betreffen vor allem Frauen und junge Erwachsene. Die Therapie erfolgt bei beiden Krankheiten in erster Linie mit β -Blockern. Synkopale Anfälle, Palpitationen, Übelkeit, paroxysmale Tachykardien und ein erhöhter Sympathikotonus kommen bei beiden Krankheiten vor.

Ziel der Arbeit ist die Frage, ob die hemiplegische Migräne häufiger als andere Migräneformen mit einem MKP und einer erhöhten Thrombozytenaggregation vergesellschaftet ist. Es ließe sich dann eine Untergruppe von Migränikern abgrenzen, die ein erhöhtes Risiko, thrombembolische cerebrovaskuläre Ereignisse zu erleiden, aufweist.

1.2. Der Mitralklappenprolaps (MKP)

1.2.1 Einführung

Die Geschichte des MKPs reicht bis in das Jahr 1887 zurück. Damals beschrieb Gallaverdin (20) ein Auskultationsphänomen, den mittersystolischen Klick (*bruit de galop mésystolique*), dem er einen extracardialen Ursprungsort zuwies (30). Der Klick sollte auf Verwachsungen zwischen Pleura und Perikard zurückzuführen sein. Allerdings ist der MKP erst in den letzten zwei Jahrzehnten durch zahlreiche Veröffentlichungen in den Blickpunkt des medizinischen Interesses gerückt (2, 7, 8, 9, 10, 25, 27, 39, 47, 53, 54, 55, 64).

1961 beschrieb Reid (75) als Ursache des mittersystolischen Klicks und eines spätsystolischen Geräusches die plötzliche Anspannung des Mitralsegels (*chordal snap*).

Barlow et al. (7) konnten in den darauffolgenden Jahren mit phonocardiographischen, cineangiographischen und echocardiographischen Untersuchungen zeigen, daß dieser Klick und das Spätsystolikum intracardial entstehen. Die Geräusche haben ihren Ursprung in einer Fehlfunktion des Mitralklappenapparates. Durch einen Prolaps eines oder beider Mitralsegel in den linken Vorhof während der frühen Systole kommt es zu einem frühsystolischen Klick. Das spätsystolische Geräusch erklärt sich aus einer relativen Verschlusunfähigkeit der Mitralklappe in dieser Phase.

Dementsprechend handelt es sich beim MKP um eine Herzklappenanomalie. Der MKP ist nach Wigle et al. (91) folgendermaßen definiert:

"Mitral valve prolapse is a condition in which one or both mitral valve leaflets prolapse or balloon back into the left atrium during left ventricular systole, and which may or may not be accompanied by mitral regurgitation".

1.2.2. Prävalenz, Alters- und Geschlechtsverteilung
beim MKP

Der MKP ist die wohl häufigste Herzklappenanomalie des Erwachsenenalters (47).

Jeresaty (47) faßt die Ergebnisse der Studien zur Prävalenz des MKP in der Allgemeinbevölkerung in der folgenden Tabelle 1 zusammen.

Tabelle 1

Prävalenz des idiopathischen MKP

Untersucher	Anzahl der unter- suchten Personen (n)	Häufigkeit des MKP in %
Rizzon (1973)	1009 ^a	0,33
Brown (1975)	520 ^a	1,4
Markiewicz (1976)	100 ^a	17,0
Procacci (1976)	1169 ^a	6,3
McLaren (1976)	12050 ^b	1,4
Barlow (1976)	unbekannt	17,0
Block (1977)	136	4,4
Lago (1977)	900 ^c	1,5

a = weibliche Bevölkerung

b = Kinder

c = männliches Flugpersonal

nach JERESATY, R.M.: Mitral Valve Prolapse
New York: Raven Press, 1979

Nach den Angaben von Procacci (73) und Brown (13) dürfte bezüglich der Prävalenz des MKP in der Allgemeinbevölkerung ein extrapolierter Wert von 4% der Realität entsprechen (47).

Die Studien untersuchten in erster Linie die Inzidenz des MKP bei gesunden Frauen.

Der Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß der MKP überwiegend Frauen betrifft:

Tabelle 2

Geschlechtsverteilung des MKP

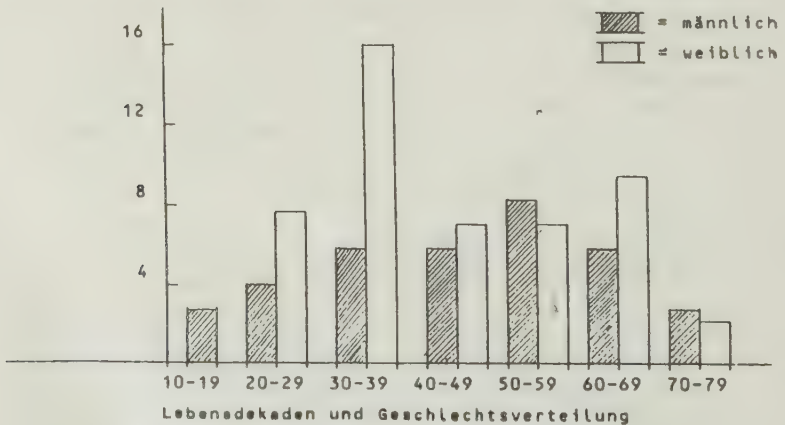
Untersucher	Patienten mit MKP (n)	Anteil von Frauen (%)
Pocock (1971)	130	72
Jeresaty (1973)	100	64
Malcolm (1976)	85	58
Hancock (1966)	45	58
McLaren (1976)	168	65

nach JERESATY, R.M.: Mitral Valve Prolapse
New York Raven Press, 1979

Der MKP kann in jedem Lebensalter auftreten und bevorzugt
Frauen, vor allem in der vierten Lebensdekade (57)
(siehe Tabelle 3):

Tabelle 3

Alters- und Geschlechtsverteilung von 85 Patienten mit MKP



nach: MALCOLM, A.D., BOUGHNER, D.R., KOSTUCK, W.J., AHUJA, S.P.:
Clinical features and investigative findings in presence
of mitral leaflet prolapse. Br.Heart J., 38, 244-256, 1976

1.2.3. MKP: Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome, die beim MKP auftreten, sind vielfältig und unspezifisch. Naggar (64) fand folgende Beschwerden bei 380 Patienten mit einem MKP (Tabelle 4):

Tabelle 4

Klinische Symptome beim MKP (%)

Palpitationen	48
Brustschmerz	43
Belastungsdyspnoe	20
Müdigkeit	19
Synkopen	2

nach: NAGGAR, C.Z.: The mitral valve prolapse syndrome.
Med. Clin. of North America, Vol. 63,
No. 2, 337-353, 1979

Als auskultatorisches Hauptmerkmal des MKP imponierten eine oder mehrere "non-ejection clicks with or without a late systolic murmur" (25).

1.2.4. MKP: Pathologisch-anatomische Veränderungen

Pathologisch-anatomisch kommt es beim MKP zu degenerativen Klappenveränderungen. Die Funktionsfähigkeit der Papillarmuskeln läßt nach; Ischämien, die bis zur Ruptur führen können, sind beschrieben (37). Die Folgen der mukoiden Veränderungen an der Mitralklappe und der beteiligten Sehnenfäden sind ballonartige Verformungen, die hauptsächlich das hintere Segel betreffen. Dies hat dazu geführt, daß das Mitralklappenprolaps-Syndrom (MKPS) im englischen Schrifttum als "billowing mitral valve leaflet" (70) oder "ballooning mitral valve" (71) bezeichnet wird. Histopathologisch findet man myxomatöses Bindegewebe als Fibrosa-Ersatz und eine Verbreiterung des umgebenen Endokards. Der Verlust des endothelialen Zusammenhangs führt zu den gefürchteten Spätkomplikationen des MKPs:

1. Sehnenfadenrupturen mit nachfolgender Mitralregurgitation
2. Bakterielle Endokarditiden und
3. Anlagerung von thrombotischem Material am Klappenrand

1.2.5. MKP: Komplikationen

Der MKP soll zu einer Reihe, zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen führen:

- Arrhythmien
- Thrombembolisch-cerebrovasculäre Ereignisse
- Bakterielle Endokarditiden

1.2.5.1. Arrhythmien

Nach Devereux (25) zeigen ca. 2/3 der Patienten mit einem MKP ein pathologisches EKG (Tabelle 5):

Tabelle 5

Elektrokardiographische Veränderungen beim MKP

I. Oberflächen-EKG

- A. St-Strecken-/ T-Wellenveränderungen in den Ableitungen II, III, aVF und V_4 - V_6
- B. QT-Verlängerung

II. Arrhythmien

- A. Ventrikuläre Extrasystolen - einzeln, mehrfach, multifokal
- B. Ventrikuläre Tachykardien
- C. Supraventrikuläre Extrasystolen
- D. Supraventrikuläre Tachykardien
- E. Vorhofflimmern
- F. Sinusknotendysfunktionen

III. Überleitungsstörungen

- A. AV-Block ersten, zweiten, dritten Grades
- B. Präexzitationssyndrom

nach: DEVEREUX, R.B., PERLOFF, J.K., REICHEK, N., JOSEPHSON, M.E.:
Mitral Valve Prolapse. Circulation 54: 3-14, 1976

Bedeutsam sind vor allem Arrhythmien, die nach Naggar (64) bei 2% der MKP-Patienten, nach Malcolm (57) bei 6% der MKP-Patienten im 24-Stunden-EKG nachweisbar sind. Diese Arrhythmien umfassen supra- und ventrikuläre Extrasystolien und Tachykardien sowie Vorhofflimmern. Diesen kardialen Arrhythmien sollen Sehnenfaserrupturen zugrunde liegen (47), sie dürften aber auch für Symptome wie Palpitationen und sogar für Todesfälle verantwortlich sein, die beim MKP in der Literatur mit ca. 25 Fällen angegeben sind (47).

1.2.5.2. Cerebrovaskuläre Komplikationen

Auf den Zusammenhang zwischen MKP und cerebro-vaskulären Ereignissen machte erstmalig Barnett im Jahre 1976 aufmerksam (8). Bei 12 untersuchten Patienten mit rezidivierenden TIAs im Ausbreitungsgebiet der Carotiden als auch im vertebro-basilären System gelang es, durch Coronarangiographie eine prolabierte Mitralklappe nachzuweisen. Bei allen 12 Patienten bestanden weder Anzeichen arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen noch hämatologische Veränderungen. Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperurikämie oder eine Einnahme von Kontrazeptiva lagen ebenfalls nicht vor.

Zahlreiche Arbeiten haben sich danach ebenfalls mit dem Zusammenhang cerebrale Ischämie - MKP befaßt (9, 10, 39, 48, 77, 78, 86, 89). Barnett (9) fand beim Vergleich seiner Fälle mit denen von Hanson (39) und Watson (89) bei insgesamt 54 MKP-Patienten eine Symptomatologie, die vom TIA bis zum kompletten Hirninfarkt reichte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6

Neurologische Begleiterscheinungen bei 54 MKP-Patienten

Autoren:	Barnett et al. (1980)	Hansen et al. (1980)	Watson (1979)
<u>Erscheinungsbilder:</u>			
a) TIA	6	6	8
b) Hirninfarkte	13	18	3
- TIA + Hirninfarkt	12	-	-
- Amaurosis fugax	1	1	4
- Infarkte beider Hemi- sphären	4	3	0
- Zerebraler Krampfanfall	0	2	0
<u>Schweregrad:</u>			
Größere Infarzierung	6	-	0
Geringes, persistierendes neurologisches Defizit	7	-	3
Persistierende Hemianopsie	4	-	0
Persistierende bilaterale Hemianopsie	1	-	0
Anzahl der Fälle insgesamt	19	24	11

nach: BARNETT, J.J.M.: Embolism in mitral valve prolapse,
Ann. Rev. Med., 1982. 33: 489-507

20 MKP-Patienten erlitten eine TIA, 34 einen kompletten Hirn-
infarkt, bei 22 dieser Patienten ging dem Infarkt eine TIA voraus.
Zwei Patienten erlitten einen zerebralen Krampfanfall.
Hart et al. (40) haben in einer Übersichtsarbeit den vermuteten
Zusammenhang MKP - zerebrale Ischämie untersucht (Tabelle 7):

Tabelle 7

Prävalenz des MKP bei Patienten mit zerebraler Ischämie

Autoren	Anzahl (n)	Durchschn. alter	MKP-Patien- ten (%)	Kontrollpers. mit MKP (%)
I. Patienten mit zerebraler Ischämie ohne Ausschluß anderer Ursachen:				
Barnett et al. (1980)	60	≤45	40	6,6
	141	>45	5,7	7,1
DeBono & Warlow (1981)	171	58	11	4
Greenland et al. (1981)	100	70	1	-
Bergeron & Shah (1981)	184	59	1	-
Bensaid et al. (1980) *	116	>40	5,2	-
II. Patienten mit zerebraler Ischämie nach Ausschluß anderer Ursachen **				
Barnett et al. (1980)	36	≤45	61	6,6
Bensaid et al. (1980)	20	<40	20	-
Hart et al. (1982)	15	≤40	47	-
DeBono & Warlow (1981)	40	58	15	4
Scharf et al. (1982)	47	<45	28	8,4

* Es wurde bei den untersuchten Patienten keine zerebrale Angiographie durchgeführt. Eine Ursache für den erlittenen Hirninfarkt wird von den Autoren nicht angegeben.

** Patienten mit anderen möglichen Ursachen für eine zerebrale Ischämie wurden ausgeschlossen. Barnett et al. und Scharf et al. jedoch schlossen in ihre Studie Patientinnen ein, die orale Kontrazeptiva einnahmen. Nur bei wenigen der Patienten in der Studie von Bensaid et al. wurde eine zerebrale Angiographie durchgeführt.

nach HART, R.G., EASTON, J.D.: Mitral Valve Prolapse and Cerebral Infarction. Stroke 13, 429-430 (1982)

Bei Patienten unter 45 Lebensjahren schwankte die Inzidenz des MKP zwischen 20 und 61% (Kontrollgruppe 6,6 - 8,4%), über dem Lebensalter von 45 Jahren zwischen 1 und 15% (Kontrollgruppe 4 - 8,4%).

Fieschi et al. (27) untersuchten 1983 120 Patienten mit rezidivierenden cerebralen Ischämien. 77% der Patienten wiesen Risikofaktoren wie eine Hypertonie und eine Hyperlipidämie auf.

Bei den restlichen 23% der Patienten waren bei der klinischen und cardiologischen Untersuchung keine pathologischen Befunde zu erheben. Bei den Patienten dieser Gruppe (n=28) wurde bei der Echokardiographie in sechs Fällen ein MKP entdeckt, Dopplersonographie und EKG waren bei allen MKP-Patienten unauffällig. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Daten dieser Patienten:

Tabelle 8

Kasuistik der sechs Patienten mit MKP

Patienten Nummer	Alter	Geschlecht	Neurolog. Defizit	Lokalisation	Anzahl der Ereignisse	Risiko- faktoren	Angiographie und/oder Doppler	24h-EKG
1	52	m	TIA	A.C.links, V.-B.	zwei	keine	N	N
2	58	m	TIA	A.C.links	zwei	keine	N	N
3	55	m	TIA	A.C.links	eine	keine	N	N
4	38	w	TIA	A.C.links, V.-B.	zwei	keine	N	N
5	38	m	TIA	A.C.links	drei	keine	N	N
6	30	m	TIA	A.C.links	eine	keine	N	N

m = männlich

w = weiblich

A.C. = Arterie carotis

V.-B. = Vertebrobasilläres Stromgebiet

N. = normal/keine pathologischen Veränderungen

noch: FIESCHI, R., FRANZIA, A., ALLORI, L., ARGENTINO, C., BERNARDI, S., BERTAZZONI, G., CARPINTIERI, F., DIPIERO, V., FERROLUZZI, M., LENZI, G.L., PRENCIPE, R., SERVI, M., ZANETTE, E.: Mitral valve prolapse as a risk factor for TIA - A study with echocardiography and dynamic ECG. Eur. Neurol. 22: 233-239, 1982

Auffallend war, daß sich die TIAs durchweg im linken Carotisstrombahngebiet manifestierten, welches für Embolien prädestiniert erscheint.

In der Patientengruppe unter 45 Jahren (n=58) betrug die relative Häufigkeit eines MKP 21,5%. Fieschi et al. zogen daraus den Schluß, daß der MKP bei jungen Leuten einen Risikofaktor darstellt, einen TIA zu erleiden.

1.2.5.3. Bakterielle Endokarditiden

Nach Jeresaty (47) sind in Langzeitstudien über einen Zeitraum von vier bis 20 Jahren bei insgesamt 373 MKP-Patienten in 11 Fällen (2,95%) bakterielle Endokarditiden beschrieben worden.

1.2.6. MKP: Pathophysiologie

Barnett et al. (9) vermuten als Ursache der cerebralen Ischämie bei MKP-Patienten thrombembolische Schlässe der intracraniellen Gefäße. Die Embolien stammen von der veränderten Mitralklappe und werden mit oder ohne begleitende paroxysmale Arrhythmien und Fibrillationen auf dem Blutweg verschleppt. Zahlreiche andere Autoren haben sich in der Folgezeit dieser Theorie der verschleppten Thrombi als Ursache der cerebrovaskulären Ereignisse bei Patienten mit einem MKP angeschlossen (16, 21, 22, 36, 39, 53, 54, 55, 76, 85, 87).

Bei autoptischen Untersuchungen an der Mitralklappe fand Pomerance (71) eine mukoide Degeneration von Klappengewebe, eine Dehiszenz des Endokards und der degenerierten Klappe sowie eine Umwandlung des umgebenden Endokards in fibroelastisches Bindegewebe. Das Endokard im Gebiet der myxomatös veränderten Klappe soll einem ständigen Spannungswechsel ausgesetzt sein und seinen bindegewebigen Zusammenhalt verlieren. Nach Ruptur einzelner Sehnenfäden kommt es zu einer Ablagerung von Fibrin und Erythrozyten.

Demnach werden in der Pathophysiologie des MKP zwei Theorien diskutiert:

1. An der veränderten Mitralklappe setzt sich ein Fibrin-Thrombus fest und führt nach Embolisation zu einem Verschuß intracranieller Gefäße.
2. An der prolabierten Mitralklappe entstehen Turbulenzen, die zu einer vermehrten Thrombozytenadhäsion und -aggregation im vorbeiströmenden Blut führen mit konsekutiven cerebrovaskulären Ereignissen.

1.2.6.1. MKP und Störungen der Thrombozytenfunktion

1979 wiesen Steele et al. (85) bei Patienten mit einem MKP auf deren gestörte Thrombozytenfunktion hin. Sie konnten nachweisen, daß die durchschnittliche Überlebensdauer der Thrombozyten bei 12 ihrer 26 untersuchten Patienten mit einem MKP (46%) auf unter 3,3 Tage verkürzt war (Normalwerte $3,7 \pm 0,003$ Tage). Die MKP-Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis (n=5) zeigten signifikant ($p < 0,001$) verkürzte Halbwertszeiten der Thrombozyten: $2,3 \pm 0,18$ Tage (siehe Tabelle 9a).

Die Autoren diskutieren, ob die verkürzte Überlebensdauer der Thrombozyten von der prolapierten Mitralklappe herührt.

Walsh et al. (87) untersuchten bei 29 Patienten mit einem MKP die Thrombozytenfunktion (siehe Tabelle 9b). Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe I	(n=9):	Thrombembolische Komplikation (TIAs, Zentralvenenthrombosen, tiefe Beinvenenthrombosen)
Gruppe II	(n=8):	Visuelle thrombembolische Komplikationen
Gruppe III	(n=12):	MKP-Patienten ohne Komplikationen der Gruppe I und II.

Die Kontrollgruppe bestand aus 56 Personen im Alter von 20 bis 70 Jahren. Darunter waren 38 Personen ohne cerebro-vaskuläre Ereignisse und 18 Patienten mit Augenleiden ohne vaskuläre oder thrombotische Ursache.

Bei der Messung der Thrombozytenaggregation auf ADP, Adrenalin, Kollagen und der Thrombozytenzahl zeigte sich eine signifikant niedrigere Schwellenkonzentration von Adrenalin ($p < 0,025$) in der Gruppe I gegenüber den beiden anderen Gruppen und der Kontrollgruppe. In der Gruppe II und III und der Kontrollgruppe bestanden keine Unterschiede, ebenfalls war die Zahl der Thrombozyten in allen Gruppen annähernd gleich.

Bei der Messung der Koagulationsaktivität der Thrombozyten fanden die Autoren eine abnorme thrombozytäre Koagulationsfähigkeit bei 76% der Patienten mit einem MKP (100% in Gruppe I, 75% in Gruppe II, 48% in Gruppe III). Diese war gegenüber der Kontrollgruppe auf dem Niveau $p < 0,005$ signifikant.

Auch hier sind die Autoren der Meinung, daß die gestörte Thrombozytenfunktion eine wesentliche Rolle bei den thromboembolischen Komplikationen des MKP spielt.

1982 fanden Scharf et al. (78) bei 47 Patienten unter 45 Jahren mit einem TIA oder einem Hirninfarkt in 13 Fällen (28%) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (8,5%) einen MKP. Das Ergebnis war signifikant ($p < 0,01$).

Darüber hinaus wurde in der Patienten- und der Kontrollgruppe β -Thromboglobulin (β -TG) im Plasma bestimmt. Die Höhe des β -Thromboglobulin-Spiegels im Plasma ist ein Maß dafür, wieviele Thrombozyten sich einer Aggregation unterziehen. Scharf et al. konnten in der Patientengruppe eine auf das Dreifache der Norm erhöhte β -Thromboglobulin-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen ($54,9 \pm 31,4$ ng/ml vs. $20,6 \pm 6,9$ ng/ml; $p < 0,001$). Allerdings bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,4$) der β -TG-Spiegel bei Patienten mit einem MKP ($52,9 \pm 25,5$ ng/ml) und Patienten ohne MKP ($55,7 \pm 33,7$ ng/ml) (siehe Tabelle 9c).

Die Autoren gehen davon aus, daß besonders bei jungen Patienten eine Verbindung zwischen cerebro-vaskulären Ereignissen und einer Störung der Thrombozytenaktivität besteht, wobei letztere die primäre Ursache der cerebralen Ischämie darstellen soll. Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen prolabierte Mitralklappe und gestörter Thrombozytenfunktion lehnen Scharf et al. ab. Ihrer Meinung nach stellt die prolabierte Mitralklappe keinen Stimulus für die Aktivierung der Thrombozyten dar.

Im Gegensatz dazu sehen Fisher et al. (28) einen Zusammenhang zwischen MKP und Beeinflussung der Thrombozytenaktivität mit daraus resultierenden cerebro-vaskulären Ereignissen. Die Autoren untersuchten 33 Patienten mit einem MKP im Vergleich zu 55 Kontrollpersonen. Gemessen wurde im Plasma der Plättchenfaktor (PF 4), ein Heparin-neutralisierendes Protein, das als Markerprotein für die Thrombozytenaggregation gilt. 12 der 33 untersuchten MKP-Patienten (33%) zeigten eine statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0,001$) der PF4-Konzentration (siehe Tabelle 9d).

Fisher et al. (28) gehen davon aus, daß bei Patienten mit einem stummen MKP das Gerinnungssystem durch eine ständige Interaktion des strömenden Blutes mit der prolapierten Mitralklappe und dem umgebenen Endokard aktiviert ist.

Tabelle 9a

Übersicht der Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei MKP-Patienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik
STEELE et al. (1979)	n = 26 ♂ 10 ♀ 16 Alter: 27-45 mit MKP	n = 138 ♂ 66 ♀ 72 Alter: 18-53 mit rheumatischer Mitralklappenkrankung	Messung der Thrombozyten- Überlebensrate durch Markierung mit Chromium 51 "

ERGEBNISSE: Die Überlebensdauer der Thrombozyten war bei 12 (46%) der 26 Patienten mit MKP verkürzt ($< 3,3$ Tage). Alle MKP-Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis (n=5) zeigten signifikant ($p < 0,001$) verkürzte Halbwertszeiten der Thrombozyten: $2,310,18$ Tage (Normalwerte $3,720,003$ Tage). Die Überlebensdauer der Thrombozyten war bei den 21 Patienten ohne thromboembolische Ereignisse signifikant verkürzt $3,3$ Tage $\bar{x}$ $0,06$; $p < 0,002$ vs. Kontrollgruppe.

.....

Tabelle 9b

Übersicht der Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei NRP-Patienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik
VALSW et al. (1980)	n = 39, ♂ 2 ♀ 27 Alter: 22-62 Gruppe I (n=9): mit thromboembolischen Komplikationen Gruppe II (n=8): mit akuten thromboembolischen Komplikationen Gruppe III (n=22): ohne Komplikationen der Gruppen I und II	A: n = 38 ♂ 20 ♀ 18 Alter: 20-68 B: n = 18 ♂ 9 ♀ 9 Alter: 26-70 A: Personen ohne peripheres Erkrankungen B: Patienten mit Anginalen ohne vasculäre oder thrombotische Ursache	Messung der Thrombozyten- aggregation nach Zugabe von ADP, Adrenalin und Collagen Thrombozytenaggregations- aktivität: - "contact product-forming activity" - collagen-induced aggre- gation activity - intrinsic factor-3 forming activity - global factor 3 activi- ty". Thrombozytenzahl

ERGEBNISSE: Die durchschnittliche Schwellenkonzentration von Adrenalin war
signifikant niedriger ($p < 0,025$) in der Gruppe I. Eine abnorme
Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten fand sich bei 76 % der
Patienten mit einer NRP. Die war gegenüber der Kontrollgruppe
mit $p < 0,005$ signifikant.

Tabelle 9c

Übersicht der Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei NRP-Patienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik
SCHARF et al. (1982)	n = 47 mit TIA oder Minderinfarkt ♂ 12 ♀ 35 Alter: $\bar{x} = 55$ 15 Patienten mit NRP	47 Personen ("sex-and-age- matched")	Messung der B-Thromboglobulin- konzentration (B-TG) nach "Ascorbin D12 bis"

ERGEBNISSE: Die durchschnittliche B-TG-Konzentration der Patientengruppe
($34,9 \pm 31,4$ ng/ml) war signifikant höher ($p < 0,001$) als die der
Kontrollgruppe ($20,6 \pm 6,9$ ng/ml). Es war kein signifikanter
Unterschied ($p < 0,4$) der B-TG-Spiegel bei Patienten mit NRP
(n = 13; $32,9 \pm 25,3$ ng/ml) und ohne NRP (n = 34; $35,7 \pm 33,7$ ng/ml)
festzustellen.

Tabelle 9d

Übersicht der Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei NRP-Patienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik
FRANCO et al. (1983)	n = 33 mit NRP ♂ 14 ♀ 19 Alter: $\bar{x} = 58,7 \pm 13,1$	n = 33 ♂ 26 ♀ 29 Alter: $\bar{x} = 58 \pm 14,6$	Bestimmung des Plättchenfaktors 4 (PF-4) im Radioassay

ERGEBNISSE: 12 (36%) der 33 NRP-Patienten zeigten eine statistisch
signifikante Erhöhung der PF-4-Konzentration ($p < 0,001$).

2. MKP und Migräne

Auf den Zusammenhang zwischen MKP und Migräne wird in drei Studien eingegangen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10

Prävalenz des MKP bei Migränikern

193 untersuchte Kopfschmerzpatienten				230 Patienten mit MKP		100 Migräniker			100 Patienten mit MKP	
Diagnose	n	MKP(n)	%	Migräne (n)	%	n	MKP(n)	%	Migräne (n)	%
gewöhnliche Migräne	48	12	25	42	18	100	20	20	45	45
klassische Migräne	16	4	25	12	5	-	-	-	0	
gewöhnliche und klassische Migräne	-	-	-	1	0,3	-	-	-	6	6
hemiplegische Migräne	-	-	-	5	2	-	-	-		
	64	16	25	60	25,5	100	20	20	51	51
Autoren:				AMAT et al. (1982)		LITMAN und FRIEDMAN (1978)			GAMBERINI et al. (1984)	

Nach Litman und Friedman (55) bestand in ihrem untersuchten Patientengut von 230 MKP-Patienten bei 64 (28%) gleichzeitig eine Migräne. Die Diagnosestellung einer Migräne erfolgte nach der Definition des "Ad Hoc Committee on Headache of the National Institute of Neurological Diseases and Blindness" (1). 92% der Migräniker waren Frauen Weißer Hautfarbe, die Migräne manifestierte sich überwiegend in der zweiten und dritten Lebensdekade. Bei weitem überwogen die gewöhnliche und klassische Migräne (siehe Tabelle 11):

Tabelle 11

Klassifikation der Migräne bei 64 MKP-Patienten mit Migräne

Art der Migräne	n
Gewöhnliche Migräne	42
Klassische Migräne	12
Gewöhnliche und klassische Migräne	1
Paroxysmale Migräne (=Rendu-Syndrom)	1
Cluster-Kopfschmerz	2
Hemiplegische Migräne	5
Ophthalmoplegische Migräne	1
Gesamt:	64

nach: LITMAN, G.I., FRIEDMAN, W.M.: Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. Am. Heart. J., Vol. 96, No. 5, 610-614, 1978.

Wesentlich seltener waren Mischbilder (gewöhnliche und klassische Migräne bzw. gewöhnliche Migräne und paratrigeminales Syndrom) und die hemiplegische Migräne vertreten. In Litman's Patientengut werden auch zwei Patienten mit einem Cluster-Kopfschmerz aufgeführt. Nach dem heutigen Stand des Wissens handelt es sich beim Cluster-Kopfschmerz um eine eigene Kopfschmerz-Entität, die nicht mehr der Migräne zugeordnet werden darf. In der weiteren Beschreibung wurden deshalb die vier Patienten in Litman et al.'s Studie nicht berücksichtigt, die sich nicht eindeutig einer Kopfschmerzform zuordnen ließen: zwei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz, ein Patient mit einem Raeder-Syndrom und ein Patient mit einer ophthalmoplegischen Migräne (siehe Tabelle 10).

Bei 84% der untersuchten Migräniker war der MKP bereits auskultatorisch feststellbar, in den restlichen 16% wurde der MKP eindeutig durch eine Echokardiographie bzw. durch eine Cineangiographie verifiziert. Litman et al.⁵⁵ gehen von einer Prävalenz des MKP der Bevölkerung von 6% aus und schätzen die der Migräne in der weiblichen Bevölkerung auf ca. 10% ein. Demnach besteht ihrer Meinung nach eine signifikante Korrelation zwischen Migräne und MKP.

Als beiden Krankheitsbildern gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus vermuten Litman et al.⁵⁵ die gestörte Thrombozytenfunktion, wobei sie Hirninfarkte bei Migränikern als thromboembolisch deuten. Die Autoren stellen dabei zur Diskussion, ob die Thrombozytopathie bei Migränekranken mit MKP per se vorhanden ist, oder aber ob die Strömungsturbulenzen an der prolabierten und degenerierten Mitralklappe sekundär zur Aktivierung des Gerinnungssystems mit nachfolgender verstärkter Thrombozytenadhäsion und -aggregation führen.

Im Gegensatz zu Litman et al.⁵⁵ untersuchten Amat et al. (2) ein primär neurologisches Krankengut von 195 Kopfschmerzpatienten (Tabelle 12):

Tabelle 12

Klassifikation der Kopfschmerzen bei 195 untersuchten Patienten

Art der Kopfschmerzen	n	mit MKP
Symptomatischer und posttraumatischer Kopfschmerz	5	-
Psychogener Kopfschmerz und Spannungskopfschmerz	102	-
Gewöhnliche Migräne	48	12
Klassische Migräne	16	4
"Clustermigräne"	10	2
Clusterkopfschmerz	14	0

nach: AMAT, G., LOUIS, P.J., LOISY, C., CENTONZE, V.,
PELAGE, S.: Migraine and the mitral valve prolapse
syndrome. Adv. Neurol. 33, 27-29, 1982.

Bei der Wertung dieser Publikation sind einige Vorbehalte angebracht. Genaue Angaben über Alter der Patienten, diagnostische Kriterien, Art der technischen Untersuchungen fehlen, darüber hinaus der Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Prävalenz des MKP betrug in Amats Patientengut 9,23% (18 von 195 untersuchten Patienten), wobei alle Patienten mit einem MKP ausnahmslos über sog. "vaskuläre" Kopfschmerzen klagten. In der Gruppe der Migränekranken waren Frauen mit einem MKP mit 17:1 deutlich überrepräsentiert. Besonders kritisch ist anzumerken, daß ein hoher Anteil der Patienten an einem sog. "psychogenen" oder "tensiven" Kopfschmerz litten, ohne daß dieser Kopfschmerztyp genauer definiert wurde. Darüber hinaus sind auch hier Patienten mit einem Cluster-Kopfschmerz und einer Cluster-Migräne untersucht worden. Die Gesamtinzidenz des MKPs dürfte demnach nicht korrekt sein und in Wahrheit bei 25% liegen. Diese

Zahl entspricht etwa den Angaben von Litman (5), wenn man bei der Untersuchung von Amat nur die Patienten, die an einer eindeutig definierten Migräne leiden (gewöhnliche und klassische Migräne) einschließt (s. Tabelle 10).

Amat et al (2) beschreiben folgende Besonderheiten ihrer Migränepatienten:

- "Abnormalitäten im Bereich von Wirbelsäule und Brustkorb (z.B. Skoliose, Trichterbrust, flacher Rücken) in 94% der Fälle,
- psychoneurotische Beschwerden (z.B. Depression, Angstneurosen, Hypochondrie, Konversionshysterie) in 94% der Fälle,
- dermatologische Besonderheiten (z.B. Ichthyosis, Café-au-lait-Flecken, Lipomatosis) in 67% der Fälle,
- offensichtliche Asymmetrien im Bereich des Gesichtes und des Körpers in 61% der Fälle,
- klinische Symptome des MKP (z.B. Palpitationen, Schwindel, atypische Brustschmerzen, Dyspnoe) in 56% der Fälle,
- klinische Symptome einer systemischen oder peripheren Embolie (z.B. Hemiparesen, halbseitige Hyp- und Parästhesien) in 17% der Fälle".

Amat et al (2) definierten deshalb bei ihren Migränikern den MKP als "kongenitale neuroektomesodermale Histodysplasie" (2). Mesodermale Histodysplasien umfassen die im Zusammenhang mit dem MKP festgestellten Abnormalitäten im Bereich Wirbelsäule und Brustkorb sowie Gesicht und Körper sowie die histopathologischen Veränderungen an der degenerierten Mitralklappe. Neuroektodermale Histodysplasien beziehen sich auf die dermatologischen Besonderheiten beim MKP sowie psychoneurotische Beschwerden. Unter dem MKP wird demnach mehr eine entwicklungsgeschichtlich bedingte Systemkrankheit verstanden als ein isoliert auftretendes kardiologisches Krankheitsbild.

Gamberini et al. (31) fanden 1984 bei 100 Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne in 20% einen MKP, bei 100 Patienten mit einem echocardiographisch gesicherten MKP in 51% eine Migräne. Die Autoren diskutieren als Ursache cerebro-vaskulärer Ereignisse bei Migränepatienten mit einem MKP die Kombination einer kontinuierlichen Plättchenaktivierung und die Bildung von Fibrinthrombi auf der prolabierten Klappe.

3. Migräne, cerebro-vaskuläre Komplikationen und gestörte Thrombozytenfunktion

Nach der Definition der World Federation of Neurology von 1969 (93) handelt es sich bei der Migräne um eine "familiär auftretende Erkrankung, die durch wiederholte, überwiegend einseitig lokalisierte Kopfschmerzattacken mit weiter Spannbreite bezüglich Intensität, Häufigkeit und Dauer charakterisiert ist. Gewöhnlich treten als Begleitsymptome Übelkeit, Brechreiz und Inappetenz auf; in einigen Fällen, entweder dem Kopfschmerz vorausgehend oder ihn begleitend, auch neurologische Ausfälle und Stimmungsschwankungen. Alle die genannten Charakteristika treten nicht notwendigerweise bei jeder Attacke oder bei jedem Patienten auf". Unterschieden werden die gewöhnliche Migräne, d.h. eine Migräne ohne fokale neurologische Ausfälle von der klassischen Migräne mit einer typischen, definierten Sehstörung (visuelle Aura). Die sog. hemiplegische Migräne, die zu den komplizierten Migräneformen gehört, ist charakterisiert durch eine überwiegend transiente, rein sensible, rein motorische oder einesensitelmotorische Halbseitensymptomatik. Die Symptome dieser hemiplegischen Migräne ähneln der von transischämischen Attacken und führen nicht selten zu einem "persistierenden" neurologischen Defizit.

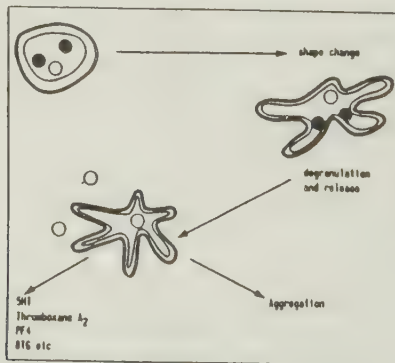
3.1. Die Rolle der Thrombozyten in der Pathogenese der Migräne

Die Auraphase der Migräne soll durch eine Konstriktion intracerebraler, meist kleiner Arterien hervorgerufen werden (43, 83). Vermutet wird außerdem die Eröffnung arterio-venösen Shunts (43). Dieser Initialphase einer cerebralen

Ischämie soll sich eine schmerzhaft, extracranielle Vasodilatation anschließen. Inwieweit vaskuläre Phänomene allein bzw. in der Kombination mit biochemischen und zentral-neurogenen Phänomenen ätiologisch eine Rolle spielen, läßt sich zur Zeit noch nicht sicher entscheiden. Inwieweit die bei Migränikern nachgewiesene Dysfunktion der Thrombozyten das primär die Migräne auslösende Ereignis oder aber nur ein sekundäres Phänomen in der komplizierten "biochemischen Kaskade" dieses weit verbreiteten Leidens ist, ist sehr umstritten.

Der Thrombozyt nimmt 5-HT aktiv auf, wobei der 5-HT-uptake proportional zu seinem ADP-Gehalt ist. 5-HT bewirkt eine reversible Aggregation von Thrombozyten und potenziert die durch ADP und Adrenalin ausgelöste Aggregation. Die durch 5-HT induzierte Aggregation ist abhängig von der Zahl der zur Verfügung stehenden Plättchen-5-HT-Rezeptoren (6, 44). Der Plättchenaggregation voraus geht eine Formänderung des Thrombozyten (Shape change). Im Rahmen der sog. Release-reaction kommt es dann u.a. zu einer 5-HT-Freisetzung (Release-reaction) (s. Abb. 1).

Abb. 1



Nach Aktivierung erfolgt eine Formänderung (shape change) des Thrombozyten mit Degranulation und Freisetzung von u. a. Serotonin, ADP, ADP, Thromboxan A₂, Plättchenfaktor 4 (ein hyperinotrolinotisches Protein) und 8-Thromboglobulin (8-TG, ein plättchenpezifisches Protein mit Prostacyclin inhibierender Wirkung).

nach GAMET et al.: Hoesche 19 (1979), 325-327

Sowohl die Aggregation als auch die Release-reaction kann ebenso durch Katecholamine (46), ADP, Kollagen, freie Fettsäuren (3, 4), Prostaglandine (61), Thromboxan (62), direkt oder indirekt durch Östrogene sowie sekundär durch ein MAO-Defizit (5; 35) hervorgerufen werden.

Von den zahlreichen Arbeiten zum Problem der gestörten Thrombozytenfunktion bei Migränikern (33) sind die wesentlichen in den Tabellen 13a-d aufgeführt:

Tabelle 13a

Übersicht über die Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei Migränpatienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik	Zeitpunkt der Untersuchung
KALENDROVSEY- AUSTIN (1974)	n = 19 Alter: 19-66 g = 31	n = 25 ♂ 16 g 7 Alter: 20-60 g = 16	Messung der Thrombo- zytenaggregation auf ADP, 5-HT und Adre- nalin Messung der Plas- maaggregationsfaktoren nach "Bunke Screen Filtration Technique"	in Kopfschmerzfreien Intervall
Klassifikation:	Epileptische Migräne 3 gesünl. Migräne 5 Cluster-Kopfschmerz 1 Cluster + Migräne 1 "unpolierte Migräne" 7			

ERGEBNISSE: Alle Patienten mit einer Migräne zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine gestörte Thrombozytenaggregation auf ADP, 5-HT und Adrenalin und ähnliche Plasmaaggregationsfaktoren entsprechend dem Schweregrad der neurologischen Symptomatik.

=====

Tabelle 13b

Übersicht über die Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei Migränpatienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik	Zeitpunkt der Untersuchung
CBUCH- HASSAHEIM (1977)	n = 46 ♂ 3 g 43 Alter: 19-59 Klassifikation: keine	n = 46 nach "race-age- and-age-outching"	Messung der Thrombo- zytenaggregation auf unterschiedl. Kon- zentrationen von ADP nach der "critical density"-Methode nach BORN und CROSS in der Modifikation nach DAVIS	in Kopfschmerzfreien Intervall

ERGEBNISSE: Die Migränpatienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine gestörte Thrombozytenaggregation auf ADP, besonders sowohl an der niedrigeren Schwelle (für die Thrombozyten-
freisetzung) als auch an den erhöhten Konzentrationen der Thrombozyten nach der Aggregation. Keine Korrelation bestand zwischen der gestörten Thrombozytenaggregation und dem Schweregrad der Migräne bzw. den damit verbundenen neurologischen Ausfällen.

Tabelle 13a

Übersicht über die Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei Migränpatienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik	Zeitpunkt der Untersuchung
BRANDHEIDE MAYN (1977)	n = 27 ♂ 12 ♀ 15 Alter: 12-58 x = 35	n = 39 ♂ 21 ♀ 18 Alter: 10-55 x = 32	Messung der Thrombozytenaggregabilität und Messung des "circulating platelet index" (CPI) nach der Methode von VU und HOAG. Messung der Thrombozytenaggregation auf ADP, Serotonin (5-HT), Adrenalin und Thrombin und unterschiedliche ADP-Conzentrationen nach der "optical density"-Methode nach BORN und BORN	Messung des "circulating platelet index" (CPI) in kapillarschmerzfreien Intervall. Messung der Thrombozytenaggregabilität und -aggregation in kapillarschmerzfreien Intervall, in der Prodromalphase und in der Kopfschmerzphase
Klassifikation:	Klassische Migräne 10 gewöhnl. Migräne 13 Cluster-Kopfschmerz 3 Gesunde Migräne 1			

BRANDHEIDE: Alle Migränpatienten zeigten in kapillarschmerzfreien Intervall einen signifikant niedrigeren ($p < 0,002$) "circulating platelet index" (CPI) und eine gesteigerte Aggregation auf ADP ($p < 0,025$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Während der Prodromalphase nahe die Thrombozytenaggregabilität und -aggregation auf ADP, Adrenalin, Thrombin und Serotonin bei allen drei untersuchten Patienten zu.
In der Kopfschmerzphase nahe jedoch signifikant sowohl die Thrombozytenaggregabilität ($p < 0,05$) als auch die Aggregation auf ADP, Adrenalin ($p < 0,01$ und $p < 0,02$) bei allen 15 untersuchten Patienten ab.
Die Thrombozytenaggregation auf 5-HT nahe in der Attacke bei allen untersuchten 11 Migränpatienten ab, auf Thrombin bei 8 von 10 Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 13b

Übersicht über die Arbeiten zur Störung der Thrombozytenfunktion bei Migränpatienten

Autoren	Patientengut	Kontrollgruppe	Methodik	Zeitpunkt der Untersuchung
JONES- POWELL- ARLIS (1982)	n = 17 n = 13 Alle Patienten mit klassischer Migräne	n = 17 nach "age-and- sex-matched" n = 13 Verwandte	Messung der induzierten Thrombozytenaggregation auf ADP, 5-HT, Collagen, Noradrenalin und Adrenalin nach der "optical density"-Methode nach BORN	In kapillarschmerzfreien Intervall

BRANDHEIDE: Sowohl beim Vergleich der "age- and sex-matched" Paare als auch der Migränpatienten-Verwandten-Gruppierung war in Bezug auf die Thrombozytenaggregation kein signifikanter Unterschied festzustellen. Sechs Patienten mit schweren Prodromalsymptomen zeigten im Vergleich zur "age-and-sex-matched" Kontrollgruppe eine signifikante ($p < 0,05$) Aggregation auf 5-HT.
Die Thrombozytenaggregation war nur bei vier Migränikern im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) gesteigert, ebenfalls bei nur drei Migränpatienten im Vergleich zur Verwandtengruppe ($p < 0,05$). Diese Störungen der Thrombozytenfunktion befanden sich ausschließlich in der Untergruppe der Migränpatienten mit schweren Prodromalsymptomen.

Kalendovsky und Austin (50) untersuchten bei Migräne-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Thrombozytenaggregation auf ADP, 5-HT und Adrenalin, darüber hinaus Plasmakoagulationsfaktoren (s. Tabelle 13a). Patienten mit einer "komplizierten" Migräne zeigten signifikant häufiger eine gesteigerte thrombozytäre Aggregationsneigung, wobei unter dem Begriff komplizierte Migräne diejenigen Migräniker subsummiert wurden, die zahlreiche Episoden mit fokalneurologischen Defiziten aufwiesen. Patienten mit einer Plasmahyperkoagulabilität waren durch schwerere und häufig permanente Folgeerscheinungen gekennzeichnet, wobei ein Teil der Patientinnen Ovulationshemmer eingenommen hat. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß der Schweregrad der neurologischen Symptomatik bei Migränepatienten mit der Steigerung der Thrombozytenaggregation korrelierte, d.h. daß Patienten mit einer hemiplegischen Migräne häufiger Störungen der Thrombozytenfunktion zeigen als z.B. Patienten mit gewöhnlicher Migräne.

Couch and Hassanein (19) untersuchten die Thrombozytenaggregation auf verschiedene Schwellenkonzentrationen von ADP (s. Tabelle 13b).

Sie fanden bei allen ihren untersuchten Patienten mit einer Migräne eine gesteigerte Thrombozytenaggregation. Im Gegensatz zu Kalendovsky et al. (50) konnten sie allerdings keine Korrelation zwischen der Thrombozytenaggregation und dem Schweregrad der Migräne bzw. damit verbundenen neurologischen Ausfällen feststellen.

Zu ganz ähnlichen Schlußfolgerungen gelangten im wesentlichen auch Deshmukh und Meyer (24). Sie fanden bei ihren Migränikern im Vergleich zu Normalpersonen mehr zirkulierende Mikroaggregate im Blut und eine gesteigerte induzierte Thrombozytenaggregation, gemessen jeweils im kopfschmerzfreien Intervall. Auch in der Prodromalphase der Migräne ließ sich eine gesteigerte Thrombozytenadhäsion und -aggregation

nachweisen. Während der Kopfschmerzphase nahm die Adhäsion der Blutplättchen zu, während die Aggregationsneigung auf ADP und Adrenalin abnahm (s. Tabelle 13c).

Jones et al. (49) wiesen im Gegensatz zu den vorher genannten Ergebnissen bei sechs untersuchten Patienten mit schweren Prodromalstadien vor der eigentlichen Kopfschmerzphase eine signifikante Zunahme der Aggregation nur auf 5-HT nach ($p < 0,05$) (s. Tabelle 13d).

Aufgrund der unterschiedlichen Patienten- und Kontrollgruppen sowie den abweichenden diagnostischen und methodischen Kriterien ist ein direkter Vergleich dieser Studien schwer möglich. Darüber hinaus sind bis auf die Untersuchungen von Deshmukh und Meyer alle Messungen im kopfschmerzfreien Intervall durchgeführt worden und nicht während der Attacke selbst.

4. Migräne und MKP: Gemeinsamkeiten

Patienten mit einem Mitralklappenprolaps und einer Migräne weisen eine ganze Reihe von Gemeinsamkeiten auf:

1. Alters- und Geschlechtsverteilung stimmen bei beiden Krankheitsbildern weitgehend überein.
2. Eine Reihe klinischer Symptome sind dem MKP und Migräne gemeinsam.
3. Sowohl die Migräne als auch der MKP können zu ähnlichen Komplikationen führen.
4. Beiden Krankheitsbildern ist eine Thrombozytopathie gemeinsam.
5. Sowohl bei der Migräne als auch beim MKP ist ein erhöhter Sympathikotonus bekannt.
6. Bei beiden Krankheitsbildern werden therapeutisch β -Blocker und Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt.

4.1.

Sowohl bei der Migräne als auch beim MKP ist überwiegend die Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren betroffen. Die Inzidenz des MKP in der Normalbevölkerung liegt bei Frauen um 6%, bei Männern um 0,5% (8, 60). Die Inzidenz der Migräne in der Bevölkerung wird auf 2-6% geschätzt. Frauen leiden ca. fünfmal häufiger unter einer Migräne als Männer.

4.2.

Synkopen, Schwindel, Palpitationen, Herzschmerzen und cerebrale fokale-neurologische Symptome treten bei beiden Krankheitsbildern auf.

4.3.

Insgesamt stellt der MKP eher eine seltene Ursache eines TIAs oder eines Hirninfarktes dar. Inwieweit dies für die cerebrale Ischämie im jüngeren Lebensalter gilt, ist noch umstritten. Bei Patienten unter 45 Jahren sollen etwa 30%

der TIAs und Hirninfarkte auf einen MKP zurückzuführen sein (10).

Die Häufigkeit von TIAs und Hirninfarkten bei Migränikern kann nicht abschließend beurteilt werden (10, 39, 89). Cerebrovaskuläre Ereignisse, die sowohl beim MKP als auch bei der Migräne vorkommen, zeigen eine Reihe von Übereinstimmungen. So ist das für die hemiplegische Migräne charakteristische transiente fokal-neurologische Defizit einer TIA, wie sie bei jungen Patienten mit einem MKP vorkommt, nicht unähnlich.

4.4.

Eine Störung der Thrombozytenfunktion wurde sowohl bei der Migräne als auch beim MKP nachgewiesen. Umstritten ist die Frage, ob eine Thrombozytopathie primär für die ganz ähnlichen Komplikationen bei der Migräne und beim MKP verantwortlich zu machen ist, oder ob diese Thrombozytopathie sekundär durch den MKP verursacht wird.

4.5.

Auf den erhöhten Sympathikotonus bei Migränikern sind eine ganze Reihe von Autoren eingegangen. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungen der Katecholamine, des c-AMP, der freien Fettsäuren und der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) bei Migränikern verwiesen (s. Kapitel 3).

Herman (42) wies bei 6 von 8 untersuchten Migränepatienten echokardiographisch einen MKP nach. Diese 6 Patienten zeigten ungewöhnlich weite Pupillen, deren Weite nach Applikation eines Sympathikomimetikums im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nur geringfügig zunahm. Nach Herman spricht dies für eine starke Sättigung der adrenergen Irisrezeptoren mit Katecholamin bei MKP-Patienten.

4.6.

Sowohl in der Therapie des MKP (55, 86) als auch in der Prophylaxe der Migräne (90) werden überwiegend β -Blocker eingesetzt. Die Wirkung der β -Blocker in der Migräne wird auf eine Reduktion des zentralen Sympathikotonus, auf die periphere β -Blockade, auf einen peripheren und zentralen Serotonin-Antagonismus, auf ihren Einfluß auf die Thrombozytenaggregation und c-AMP zurückgeführt. Thrombozytenaggregationshemmer werden in der Migränetherapie ebenfalls eingesetzt, zum einen wegen ihres spezifischen prostaglandininhibierenden Effekts, zum anderen zur Infarktprophylaxe. Unter der Vorstellung der Prävention von Hirninfarkten wird auch beim MKP die Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern diskutiert (85, 87).

5. Ziel der Arbeit

Sowohl die Migräne als auch der MKP sind durch eine Thrombozytopathie und cerebrovaskuläre Komplikationen gekennzeichnet.

Als Ursache der cerebrovaskulären Störungen bei beiden Erkrankungen werden zwei unterschiedliche Mechanismen diskutiert:

1. Bei Patienten mit einem MKP kommt es an der Mitralklappe durch degenerative Veränderungen zu einer mukoiden Auftreibung und anschließend zu einem Verlust des bindegewebigen Zusammenhalts des Endokards. Dies soll zur Ablagerung von thrombotischem Material an der Mitralklappe führen mit der Gefahr der spontanen cerebralen Mikroembolisation. Fokal-neurologische Defizite bei Patienten mit einem MKP und - hypothetisch - bei Patienten mit MKP und einer hemiplegischen Migräne hätten demnach ihre Ursache in einer spontanen cerebralen Embolisation ausgehend von der prolabierte Mitralklappe.
2. Andererseits soll bei MKP-Patienten und Migränikern eine erhöhte Thrombozytenaggregationsneigung bestehen, die entweder primär vorhanden ist oder durch ständige Turbulenzen an der veränderten Mitralklappe hervorgerufen wird. Die erhöhte Thrombozytenaggregationsneigung könnte entscheidend zur Auslösung von typischen Migräneattacken bei Patienten mit MKP und/oder Migräne beitragen.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen MKP, Migräne und einer gleichzeitig bestehenden erhöhten Thrombozytenaggregation festzustellen, wurde bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne und solchen mit einer nicht-hemiplegischen Migräne im kopfschmerzfreien Intervall das Vorhandensein eines MKP und dessen Korrelation mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation untersucht. Wegen der kontroversen Unter-

suchungsergebnisse hinsichtlich der Störungen der Plättchenfunktion bei Migränikern haben wir die Ergebnisse der Thrombozytenaggregation der Migränegruppe mit einer sex-and-age-matched Kontrollgruppe verglichen.

Es könnte von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung sein, wenn Patienten mit einer hemiplegischen Migräne im Vergleich zu Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne sowohl vermehrt einen Mitralklappenprolaps als auch eine erhöhte Thrombozytenaggregation aufweisen würden. Es könnte damit eine Untergruppe von Migränepatienten definiert werden, die über ein erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen verfügt.

6. Material und Methodik

6.1. Patienten- und Kontrollgruppe

Untersucht wurden ambulante Patienten der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern im Zeitraum von Januar 1983 bis März 1985. Es handelte sich um 62 Kopfschmerzpatienten im Alter zwischen 15 und 55 Jahren. Die Diagnose der einzelnen Migräneformen wurde nach den Kriterien der "WFN Research Group of Migraine and Headache" (94) gestellt. Alle Patienten wiesen eine Kopfschmerzanamnese von mindestens zwei Jahren auf. Patienten mit anderen "vaskulären" Kopfschmerzen oder täglichen Kopfschmerzen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bei allen Kopfschmerzpatienten wurde eine vollständige Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Messung der Thrombozytenaggregation erfolgte im kopfschmerzfreien Intervall bzw. frühestens fünf Tage nach einer vorausgegangenen Migräneattacke, um eine Beeinflussung der Plättchenfunktion zu vermeiden. Aus demselben Grunde galten darüberhinaus folgende Ausschlusskriterien:

- aktueller Infekt
- Arteriosklerose
- Diabetes mellitus (definiert: Blutzucker höher als 160 mg/dl)
- Schwangerschaft
- schwere Operation während der letzten 12 Monate
- Einnahme östrogenhaltiger Präparate
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern
- Einnahme von Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten
- Einnahme von Antidepressiva
- Behandlung mit Corticosteroiden oder immunsuppressiven Substanzen während der letzten sechs Monate
- Raucher

- Vaskulopathien oder Koagulopathien
- hämorrhagische Diathese (definiert als
 - Quick-Wert <70%
 - PTT >40 sec.
 - Thrombozyten <150 000
 - Hämoglobin <12 g/dl
 - Erythrozyten <4,4 Mio
 - Leukozyten <4000
- Erkrankungen des blutbildenden Systems z.B. Anämie, Polyzytämie, Leukämie, Thrombozytose, Makroglobulinämie
- extracranielle Stenosen
- koronare Herzkrankheiten
- Hyperlipidämie (200 mg/dl)
- Hypercholesterinämie (250 mg/dl)
- Hyperurikämie (def. als: Harnsäure >6,5 mg/dl für Frauen >8,1 mg/dl für Männer)
- hepatische Insuffizienz (GOT >15 U/l, GPT >19 U/l, Bilirubin >1,0 mg/dl)
- renale Insuffizienz (Kreatinin >1,6 mg/dl)

Zur Überprüfung der Laborchemischen Ausschlußkriterien kamen sowohl bei der Patientengruppe als auch bei der Kontrollgruppe folgende Blutuntersuchungen zur Anwendung:

Blutzucker,	Harnsäure,
Cholesterin,	Quick-Wert,
Triglyceride,	PTT,
GOT,	Thrombozyten,
GPT,	Hämoglobin,
Bilirubin,	Erythrozyten,
Kreatinin,	Leukozyten

Die Patientengruppe bestand aus 62 Migränikern (44 Frauen, 18 Männern) im Alter zwischen 15 und 55 Jahren ($\bar{x}$ = 32,2). Bei 43 Patienten (32 Frauen, 11 Männer) im Alter zwischen 16 und 55 Jahren ($\bar{x}$ = 36,3) bestand eine "nicht-hemiplegische Migräne". Diese Gruppe setzte sich aus 36 Patienten mit einer gewöhnlichen und 7 Patienten mit einer klassischen Migräne zusammen. 19 Patienten (12 Frauen, 7 Männer) im Alter zwischen 15 und 49 Jahren ($\bar{x}$ = 28,1) litten unter einer "hemiplegischen" Migräne. Die untersuchten Patienten mit einer hemiplegischen Migräne litten unter rezidivierenden halbseitigen sensiblen oder sensibel-motorischen Ausfällen, die mit dem Kopfschmerz begannen und ihn begleiteten.

Bei drei dieser 19 untersuchten Patienten persistierten die neurologischen Ausfälle zwei bis drei Tage nach Ende der Attacke, zwei Fälle wiesen permanente neurologische Defizite auf. Die Patienten mit hemiplegischer Migräne waren Teil eines Kollektivs von 394 Migränepatienten, die die Kopfschmerz-Ambulanz der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern im Zeitraum von Januar 1983 bis März 1985 aufgesucht hatten und gezielt zur Untersuchung einbestellt wurden.

Die Kontrollgruppe zur Messung der Thrombozytenaggregation bestand aus 44 klinisch Gesunden (23 Frauen, 21 Männer) im Alter von 15 bis 52 Jahren ($\bar{x} = 36,0$) und rekrutierte sich aus Medizinstudenten und Klinikpersonal. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls im Zeitraum von Januar 1983 bis März 1985 untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Bio-Mathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

6.2. Methodik der Thrombozytenaggregationsmessung

Es wurde sowohl die spontane Thrombozytenaggregation (Aggregationsmessung ohne Zugabe aggregationsauslösender Substanzen) als auch die induzierte Thrombozytenaggregation (Aggregation nach Zugabe aggregationsauslösender Substanzen) gemessen. Als aggregationsauslösende Substanzen wurden ADP (Endkonzentration im Plasma: $1 \times 10^{-6} \text{ M}$) und Serotonin (Endkonzentration im Plasma: $5 \times 10^{-6} \text{ M}$) benutzt. Die spontane Thrombozytenaggregation wurde mit dem photometrischen Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin et al. (12) gemessen; die induzierte Aggregation mit der photometrischen Methode nach Born und O'Brien in der Modifikation von Breddin et al. (12). Die Messungen erfolgten im Patienten- und Normalkollektiv zu folgenden Zeitpunkten nach der Blutabnahme:

Die ADP-induzierte Aggregation 30 Min. nach Blutabnahme
die Serotonin-induzierte Aggregation 70 Min. nach Blutabnahme und
die spontane Aggregation 90 Min. nach Blutabnahme.
Bei der induzierten Aggregation betrug die Meßdauer mindestens
fünf Minuten, bei der spontanen zehn Minuten.

6.3. Methodik der Echokardiographie

Die Diagnose des MKP wurde durch das Echokardiogramm als sensitivste nichtinvasive Methode gestellt. Die Untersuchungen wurden an der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern in München durchgeführt. Dem Untersucher war die Diagnose der 62 Kopfschmerzpatienten nicht bekannt.

Eingesetzt wurde ein Toshiba SSH 40-A-Gerät. Ausgehend vom linken Ventrikel unterhalb der Mitralsegel wurde bis hin zur Herzbasis eine vollständige Ableitung im M-Mode-Verfahren durchgeführt. Die Aufzeichnungen wurden auf Streifendiagramme festgehalten. Für einen eindeutig nachgewiesenen MKP im M-Mode-Echokardiogramm galt folgende Definition: "Die Vorwärtsbewegung der Mitralklappe in der Systole wird durch eine Rückwärtsbewegung unterbrochen" (47).

6.4. Verwendete Testverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte beschreibend, wobei diskrete Variable in Kontingenztafeln und stetige Variable in Verteilungsdiagrammen aufgelistet wurden. Bei Vergleichen zwischen den Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als Ergänzung wurde in der Beschreibung die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit des Tests angeführt.

7. Ergebnisse

Von 62 Migränikern wiesen 23 (37,1%) echokardiographisch einen MKP auf. Bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne (n=19) war in 7 (36,8%) Fällen, bei Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne (n=43) in 16 (37,2%) Fällen ein MKP nachweisbar. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1

Migränediagnose und MKP

Diagnose	MKP ja	MKP nein	Σ
hemiplegische Migräne	$7 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,3 \end{smallmatrix} 4$	$12 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,4 \end{smallmatrix} 8$	$19 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,7 \end{smallmatrix} 12$
nicht-hemiplegische Migräne	$16 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,4 \end{smallmatrix} 12$	$27 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,7 \end{smallmatrix} 20$	$43 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,11 \end{smallmatrix} 32$
Σ	$23 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,7 \end{smallmatrix} 16$	$39 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,11 \end{smallmatrix} 28$	$62 \begin{smallmatrix} 0 \\ 0,18 \end{smallmatrix} 44$

Die MKP-Häufigkeit unterschied sich bei den Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne (n=43) nicht von der bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne (n=19).

Tabelle 2 zeigt das Durchschnittsalter in den verschiedenen Patientengruppen:

Tabelle 2

Durchschnittsalter in den Diagnosegruppen, getrennt nach MKP+ und MKP-

Diagnose	MKP ja	MKP nein
Hemiplegische Migräne	n = 7 $\bar{x}$ = 25.57 $\tilde{x}$ = 22.0	n = 12 $\bar{x}$ = 30.16 $\tilde{x}$ = 27.0
Nicht-hemiplegische Migräne	n = 16 $\bar{x}$ = 31.81 $\tilde{x}$ = 31.5	n = 27 $\bar{x}$ = 38.4 $\tilde{x}$ = 40.0

$\bar{x}$ = Durchschnittsalter

$\tilde{x}$ = Median

Aus dem geringen Unterschied zwischen dem arithmetischen Mittel und dem Median ist ersichtlich, daß die zugrundeliegenden Verteilungen in den Patientengruppen relativ symmetrisch sind und untereinander vergleichbar. Die untersuchten Patienten mit nicht-hemiplegischer Migräne sind im Durchschnitt älter als die Patienten mit hemiplegischer Migräne (36,3 vs. 28,1 Jahre).

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung in den Patientengruppen.

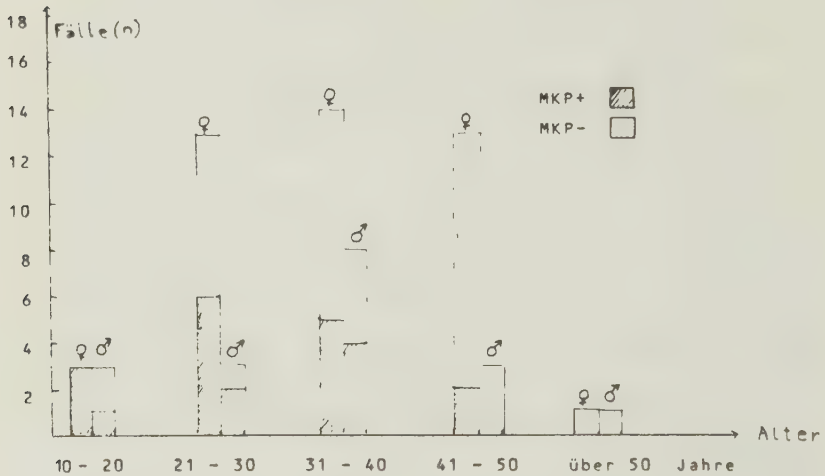


Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung in den Patientengruppen, getrennt nach MKP positiv und MKP negativ.

In unserem untersuchten Patientengut überwogen die Altersgruppen 20-50 Jahre. Frauen litten dabei häufiger an Migräne als Männer. Ein MKP wurde vor allem bei Männern und Frauen in der dritten und vierten Lebensdekade festgestellt. Diese Ergebnisse decken sich mit den aus der Literatur bekannten Zahlen (8, 57, 60, 63, 68).

Die Ergebnisse der Thrombozytenaggregation der Migränegruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Ergebnisse der Thrombozytenaggregationsmessungen in Patienten- und Kontrollgruppe

<u>Diagnosen</u>					
	Migräniker n = 62		Kontrollgruppe n = 44		Wahrschein- lichkeit von χ^2
Thrombozyten- aggregation	erhöht	nicht erhöht	erhöht	nicht erhöht	
Spontan	12	50	9	35	$p > 0,05$
ADP-induziert	28	34	17	27	$p > 0,05$
Serotonin- induziert	9	53	8	36	$p > 0,05$

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der spontanen, der ADP- und der Serotonin-induzierten Aggregation zwischen der Migräne- (n = 62) und der Kontrollgruppe (n = 44).

Die Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung der Einzelergebnisse der Aggregationsmessungen bei den Migränikern und der Kontrollgruppe.

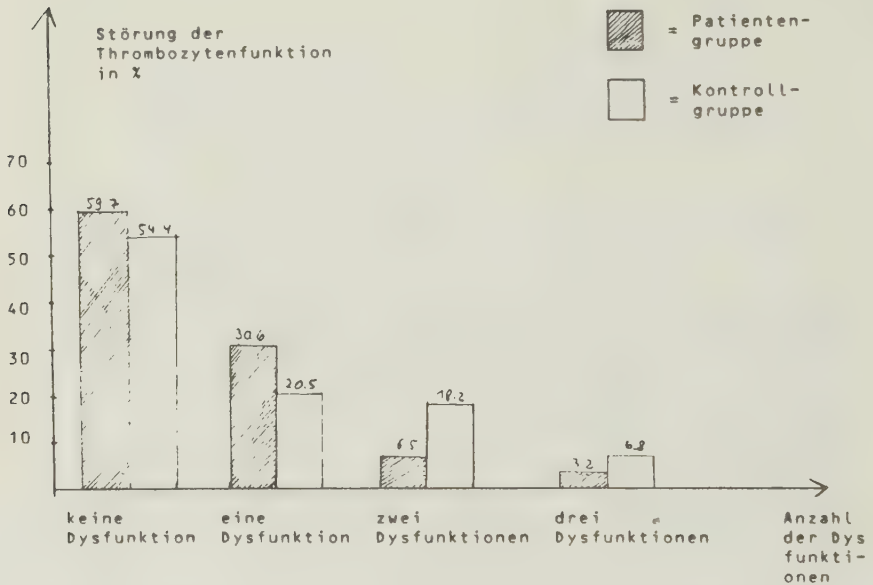


Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach Anzahl der Dysfunktionen bei den Thrombozytenaggregationsmessungen.

59,7% (n=37) der gesamten Migränegruppe (n=62) zeigten keine Störung der Thrombozytenaggregation, 30,6% (n=19) zeigten eine Dysfunktion, in vier Fällen wurden zwei Dysfunktionen gefunden, und nur zwei Patienten besaßen sowohl eine Störung der spontanen Aggregation als auch der ADP- und Serotonin-induzierten Aggregation. Insgesamt fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich einer oder mehrerer Störungen der Thrombozytenfunktion. In der Kontrollgruppe überwiegen sogar die Fälle mit zwei Dysfunktionen.

In Tabelle 4 wurden hinsichtlich der Thrombozytenfunktion die Patienten mit einer hemiplegischen Migräne mit den Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne verglichen.

Tabelle 4

Thrombozytenfunktion bei Patienten mit hemiplegischer und nicht-hemiplegischer Migräne

Thrombozyten- aggregation	<u>Diagnosen</u>				Wahrschein- lichkeit von χ^2
	hemiplegische Migräne n=19 erhöht	nicht erhöht	nicht-hemipleg. Migräne n=43 erhöht	nicht erhöht	
Spontan	3	16	9	34	$p > 0,05$
ADP-induziert	9	10	19	24	$p > 0,05$
Serotonin- induziert	1	18	8	35	$p > 0,05$

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einer hemiplegischen Migräne und solchen mit einer nicht-hemiplegischen Migräne.

Tabelle 5 zeigt, daß Patienten mit einer hemiplegischen Migräne (n = 19) ebenfalls nicht häufiger als Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne (n = 43) eine oder mehrere Dysfunktionen der Thrombozytenaggregation aufwiesen:

Tabelle 5

Häufigkeit von mindestens einer Dysfunktion der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit hemiplegischer und nicht-hemiplegischer Migräne:

	Diagnosen				
	hemipleg.Migräne		nicht-hemipleg. Migräne		Wahrscheinlichkeit von χ^2
Thrombozytenaggregationsstörung	ja	nein	ja	nein	
Mindestens eine Dysfunktion der Thrombozytenaggregation	10	9	22	21	$p > 0,05$

Die Tabellen 6a und 6b geben den Zusammenhang zwischen MKP ja/nein und gesteigerter/nicht gesteigerter Thrombozytenaggregation in den zwei Migränegruppen wieder.

Tabelle 6a: Thrombozytenaggregation bei Patienten mit einem MKP

Thrombozytenaggregation	Diagnosen				Wahrscheinlichkeit von χ^2
	hemipleg. Migräne (n = 7)		nicht hemipleg. Migräne (n=16)		
	erhöht	nicht erhöht	erhöht	nicht erhöht	
Spontan	1	6	4	12	$p > 0,05$
ADP-induziert	3	4	8	8	$p > 0,05$
Serotonin-induziert	0	7	4	12	$p > 0,05$

Tabelle 6b: Thrombozytenaggregation bei Patienten ohne MKP

Thrombozyten- aggregation	Diagnosen				Wahrschein- lichkeit von χ^2
	hemipleg.Migräne (n=12)		nicht-hemipleg. Migräne (n=27)		
	erhöht	nicht erhöht	erhöht	nicht erhöht	
Spontan	2	10	5	22	$p > 0,05$
ADP- induziert	6	6	11	16	$p > 0,05$
Serotonin- induziert	1	11	4	23	$p > 0,05$

In den beiden Migränegruppen zeigten sich bei der Messung der Thrombozytenaggregation keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit MKP und Patienten ohne MKP.

Die Tabelle 7 gibt die Häufigkeit von mindestens einer Dysfunktion der Thrombozytenaggregation in der Untergruppe von Migränikern mit MKP wieder:

Tabelle 7: Häufigkeit von mindestens einer Dysfunktion bei der Thrombozytenaggregation bei Migränpatienten mit MKP

Störung der Thrombozytenaggregation	Diagnosen				Wahrscheinlichkeit von
	hemipleg. Migräne		nicht-hemipleg. Migräne		
	ja	nein	ja	nein	χ^2
mindestens eine Dysfunktion	3	4	9	7	$p > 0,05$

Wegen der geringen Anzahl von untersuchten Fällen ist eine gültige Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich. Eine weitere Unterteilung dieser Patienten in solche mit mehr als einer Thrombozytendysfunktion entsprechend Abbildung 2 ist aus statistischen Gründen nicht gerechtfertigt.

8. Diskussion

Aus der Literatur ist bekannt, daß insbesondere bei jungen Patienten ohne Nachweis anderer Risikofaktoren ein MKP Ursache einer cerebro-vasculären Komplikation sein kann. Eine Störung der Thrombozytenfunktion, wie man sie bei Patienten mit einer Migräne und einem MKP vermutet, könnte das Risiko, eine TIA oder einen Hirninfarkt zu erleiden, erhöhen.

In dieser Studie wurde deshalb untersucht, ob bei Patienten mit einer hemiplegischen Migräne häufiger als bei anderen Migräneformen ein MKP und eine gesteigerte Thrombozytenaggregation nachweisbar war. Hypothetisch könne dadurch eine Subgruppe von Migränikern mit einem erhöhten Risiko eines cerebro-vasculären Ereignisses definiert werden.

Es ist von folgenden Hypothesen ausgegangen worden:

- der MKP verstärkt eine bei Migränikern per se vorhandene Thrombozytendysfunktion mit daraus resultierenden cerebro-vasculären Komplikationen
- von der veränderten Mitralklappe lösen sich Embolien ab, d.h. daß die cerebro-vasculären Ereignisse thromboembolischer Ursache sind.

Diese Untersuchung konnte zeigen, daß Patienten mit einer hemiplegischen Migräne im Vergleich zu Patienten mit einer nicht-hemiplegischen Migräne nicht häufiger einen MKP oder Störungen der Thrombozytenfunktion zeigen. Dies gilt auch für den Vergleich der Thrombozytenaggregationsmessungen zwischen Patienten mit MKP und ohne MKP.

Die im wesentlichen unauffälligen Ergebnisse der Messungen der spontanen und induzierten Thrombozytenaggregation und deren Vergleich mit einer Kontrollgruppe stehen im Gegensatz zu den zahlreichen Berichten in der Literatur, die eine statistisch signifikante Störung der Thrombozytenaggregation

bei Migränepatienten in der kopfschmerzfreien Phase nachgewiesen haben. Ebenfalls konnte keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Migräne und einer gesteigerten Thrombozytenaggregation (39) und zwischen MKP und einer Störung der Thrombozytenfunktion gezeigt werden.

Von unseren 62 untersuchten Migränikern wiesen 37,1% echokardiographisch einen MKP auf. Die Prävalenz des MKPs in unseren Untersuchungen lag damit deutlich höher als bei Amat et al. (2), Litman et al. (55) und in der Normalpopulation, aber niedriger als bei Gamberini et al. (31).

Ein Vergleich dieser Prävalenzen ist aus einer Reihe statistischer Gründe nicht zulässig. So fehlen bei Litman et al. (55) und bei Amat et al. (2) Angaben über das Durchschnittsalter der Patienten. Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß die Häufigkeit eines nachweisbaren MKP aber vom Lebensalter abhängt. Darüber hinaus fanden sich in diesen beiden Studien keine Angaben über die diagnostischen Kriterien zum echokardiographischen Nachweis eines MKPs.

Auch das untersuchte Patientengut differiert. Litman et al. (55) befragten ausschließlich cardiologische Patienten mit einem gesicherten MKP nach einer gleichzeitig bestehenden Migräne. Die Definition der einzelnen Migränegruppen entsprach dabei nicht den gültigen internationalen Definitionen (1,94). Diese Einschränkung gilt auch für die Untersuchungen von Amat et al. (2) die ausschließlich neurologische Patienten in ihre Studien aufnahmen.

Eine weitere, entscheidende Fehlerquelle ist darin zu suchen, daß die MKP-Rate in den jeweiligen Untersuchungszentren abhängig ist von der Erfahrung des Untersuchers und der angewandten Technik der Echokardiographie. Dadurch können sich erhebliche Diskrepanzen hinsichtlich der Häufigkeit eines nachgewiesenen MKPs ergeben. Vergleiche sind deshalb nur

statthaft zwischen verschiedenen Migränegruppen, was uns erlaubte, auf eine Kontrollgruppe zu verzichten. Nur der Vergleich zu der Normalpopulation setzt die Untersuchung eines Kontrollkollektives voraus.

Insgesamt bleibt damit der Zusammenhang MKP-Migräne weiterhin spekulativ, nicht zuletzt auch aus klinischen Gründen. Fokal-neurologische Ausfälle als Folge thrombembolischer Ereignisse setzen immer akut ein. Bei der hemiplegischen Migräne wandert aber, im Gegensatz zur TIA, die im Vordergrund stehende Sensibilitätsstörung über einen Zeitraum von 20 - 60 Minuten von distal nach proximal bis zum Ellenbogen, um dann erneut perioral aufzutreten und sich auf eine Zungenhälfte und die Hälfte der Mundschleimhaut auszubreiten. Üblicherweise setzt erst nach Abklingen der Halbseitensymptomatik der Kopfschmerz ein. Ebenfalls mit einem thrombembolischen Ereignis nicht vereinbar ist die umschriebene Lokalisation des Migränekopfschmerzes, die sich nicht eindeutig an das Versorgungsgebiet eines durch das Ereignis betroffenen intracraniellen Gefäßes hält. Insgesamt differiert die Symptomatik eines thrombembolischen TIAs zu sehr von der hemiplegischen Migräne, um den Schluß zuzulassen, daß ein Embolus, ausgehend von einer Mitralklappe, für diese komplizierte Migräne verantwortlich gemacht werden kann.

Hinsichtlich der Thrombozytendysfunktion bei Migränikern gelten solche Einschränkungen nicht unbedingt. Die Thrombozytenaggregation ist in dieser Untersuchung als ein komplizierender Faktor betrachtet worden, einen cerebro-vaskulären Insult zu erleiden, nicht als causale Komplikation eines MKPs. Wir haben uns deshalb auf die Messung der spontanen und induzierten Thrombozytenaggregation beschränkt, also auf einen Prozeß, der bei Migränikern, unabhängig von einem MKP, bzw. dessen Einfluß auf die Thrombozyten, bestehen soll.

Nicht gemessen wurde hingegen die Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität, also der direkte Einfluß der prolapierten Mitralklappe auf die Thrombozyten.

Bevor der Zusammenhang MKP-Thrombozytenaggregation - Migräne endgültig verneint werden kann, sind deshalb Untersuchungen von Bedeutung, die auf den Zusammenhang MKP und Thrombozytenaktivierung (z.B. durch Messung von β -Thromboglobulin, Thromboxan und Plättchenfaktor 4) eingehen.

9. Literatur

1. Ad hoc Committee Classification on headache. J.A.M.A. 179, 717 (1962)
2. Amat, G.,
Louis, P.J.,
Loisy, C.,
Centonze, V.,
Pelage, S.: Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. Advances in Neurology 33, 27-29 (1982)
3. Anthony, M.: Role of Individual Free Fatty Acids in Migraine and Stress. Headache 16, 58-63 (1976)
4. Anthony, M.: Plasma Free Fatty Acids and Prostaglandin E₁ in Migraine and Stress. Headache 16, 58-63 (1976)
5. Anthony, M.: Biochemical Indices of Sympathetic Activity in Migraine. Cephalgia 1, 83-89 (1981)
6. Anthony, M.,
Hinterberger, H.,
Lance, J.W.: The possible Relationship of Serotonin to the Migraine-Syndrome. Res.clin.Stud. Headache 2, 29-59 (1969)
7. Barlow, J.B.,
Pocock, W.A.: Mitral valve prolapse, the specific billowing mitral leaflet syndrome, or an insignificant non-ejection systolic click. Am.Heart J. 97, 277-285 (1979)
8. Barnett, H.I.,
Johnes, M.W.,
Boughner, D.R.,
Kostuk, W.J.: Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. Arch. Neurol. 33, 777-782 (1976)
9. Barnett, H.I.,
Boughner, D.R.,
Taylor, D.W.,
Cooper, P.E.,
Kostuk, W.J.,
Nichol, P.M.: Further evidence relating mitral valve prolapse to cerebral ischemic events. N.Engl.J.Med. 302, 139-144 (1980)
10. Barnett, J.J.M.: Embolism in mitral valve prolapse. Ann. Rev. Med. 33, 489-507 (1982)
11. Blumenthal, C.S.: Introduction, in:
Handbook of Clinical Neurology,
eds. Vinken P.J. and Broyn G.W., Amster-
dam, North-Holland Publishing Co., 5,
6-7 (1968)

12. Breddin, K.,
Krzywanek, J.H.,
Ziemen, J.,
Bauer, H.,
Brun, H.:
Enhanced platelet aggregation as a risk factor for progress and complications of vascular disease. New findings with a platelet aggregation test (Pat III) and on the dependence of different aggregation test on morphologic changes.
In: Platelet aggregation in the pathogenesis of cerebro-vascular changes, eds. A. Agnoli & C. Fazio, 44-62; Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1977
13. Brown, O.R.,
Loster, F.E.,
De Mots, H.:
Incidence of mitral valve prolapse in asymptomatic normals.
Circulation 52, suppl. 2, 71-77 (1975)
14. Caplan, L.R.,
Weiner, H.,
Weintraub, R.M.,
Austen, W.G.:
"Migrainous" neurologic dysfunction in patients with prosthetic cardiac valves.
Headache 16, 218 (1976)
15. Carroll, J.D.,
Coppen, A.,
Swade, C.C.,
Wood, K.M.:
Blood platelet 5-hydroxytryptamine accumulation and migraine.
Advances in Neurology 33, 233-235 (1982)
16. Centonze, V.,
Amat, G.,
Loisy, C.,
Vena, G.,
Pelage, S.:
Considérations sur les accidents vasculaires cérébraux chez les migraineux.
Sem. Hôp. Paris 56, 45-6, 1908-1910 (1980)
17. Clemens, J.D.,
Horwitz, C.C.,
Jaffe, M.D.:
A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral valve prolapse.
N. Engl. J. Med. 307, 776-781 (1982)
18. Come, P.C.,
Riley, M.F.,
Bivas, N.K.:
Roles of echocardiography and arrhythmia monitoring in the evaluation of patients with suspected systemic embolism.
Ann. Neurol. 13, 527-531 (1983)
19. Cough, J.R.,
Hassanein, R.S.:
Platelet aggregability in migraine.
Neurology 27, 843 (1977)
20. Cuffer:
Nouvelles recherches sur le bruit galop.
Arch. Gen. Med. 1, 131-149, 301-320 (1887)
21. Da Silva, D.C.,
Lechevalier, B.,
Le Clerc, A.,
Ollivier, D.:
Migraine et prolapsus de la petite valve mitrale.
Rev. Otoneuroophthalmol. 53, 311-315 (1981)
22. De Bono, D.P.,
Warlow, C.P.:
Mitral annulus calcification and cerebral or retinal ischemia.
Lancet 1, 383 (1979)

23. De Maria, A.N., King, J.F., Bogren, H.G., Lies, J.E., Mason, D.T.: The variable spectrum of echocardiographic manifestations of the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 50, 33-41 (1974)
24. Deshmukh, S.V., Meyer, J.S.: Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* 17, 101-108 (1977)
25. Devereux, R.B.: Mitral valve prolapse. *The Am.J.Med.* 67, 729-731 (1979)
26. Donaldson, R.M.: The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potentially embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischemia. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 44, 803-809 (1981)
27. Fieschi, E., Francia, A., Allori, L., Argentino, C., Bernardi, S., Bertazzoni, G., Carpinteri, F., Di Piero, V., Ferroluzzi, M., Lenzi, G.L., Prencipe, M., Servi, M., Zanette, E.: Mitral valve prolapse as a risk factor for TIA - A study with echocardiography and dynamic ECG. *Eur. Neurol.* 22, 233-239 (1982)
28. Fisher, M., Weiner, B., Ockene, I., Forsberg, A., Duffy, C.P., Levine, P.H.: Platelet activation and mitral valve prolapse. *Neurology* 33, 384-386 (1983)
29. Friedman, G.D., Loveland, D.B., Ehrlich, S.D.: Relation of stroke to other cardiovascular disease. *Circulation* 38, 533-537 (1968)
30. Gallarverdin, L.: Nouvelle observation avec autopsie d'un pseudo doublement du 2^e bruit de coeur simulant le dedoublement mitral. *La prat. Med. Franc.* 13, 19 (1932)
31. Gamberini, G., Dallessandro, R., Labriola, E., Poggi, V., Manzoni, G.C., Carpeggeana, P., Sacquegna, T.: Further evidence on the association of mitral valve prolapse and migraine. *Headache* 24, 39-40 (1984)

32. Gawel, M.J.,
Burkett, M.,
Rose, F.C.,
Sandler, M.,
Glover, V.,
Moncada, S.: Platelet function during migraine attacks (Abstract). 2nd International Migraine Symposium. London (1984)
33. Gawel, M.J.,
Rose, F.C.: Platelet function in migraineurs. Adv. in Neur. 33, 237-242 (1982)
34. Geyer, S.J.,
Franzini, D.A.: Myxomatous degeneration of the mitral valve complicated by nonbacterial thrombotic endocarditis with systemic embolization. Am.J.Clin Pathol 2, 489-492 (1979)
35. Gotoh, F.,
Kanda, Th.,
Sakai, F.,
Yamamoto, M.,
Takeoka, T.: Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Migraine. Arch. Neurol 33, 656-657 (1976)
36. Guest, M.A.,
Woolf, A.L.: Fatal infarction of brain in migraine, Br. Med. J. 1, 225 (1964)
37. Guthrie, R.B.,
Edwards, J.E.: Pathology of the myxomatous mitral valve. Minn. Med. 59, 637-647 (1976)
38. Hanington, E.: Migraine as a blood disorder: Preliminary Studies. Adv. in Neur. 33, 253-256 (1982)
39. Hanson, M.R.,
Conomy, J.P.,
Hodgman, J.R.: Brain events associated with mitral valve prolapse. Stroke 11, no.5, 212-214 (1980)
40. Hart, R.G.,
Easton, J.D.: Mitral valve prolapse and cerebral infarction. Stroke 13, 429-430 (1982)
41. Heinze, E.G.: The differential diagnosis of stroke. Primary Care, 6, 4, 699-715 (1979)
42. Herman, Peter: Severe Headaches, Large Pupils and Mitral Valve Prolapse in Young Women. Neurology 33, Suppl. II, 152 (1983)
43. Heyck, M.: Der Kopfschmerz: Differentialdiagnostik, Pathogenese und Therapie für die Praxis. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1975)
44. Hilton, B.P.,
Cunnings, J.N.: 5-Hydroxytryptamin levels and platelet aggregation responses in subjects with acute migraine headache. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 505-509 (1972)

45. Hirsowitz, G.S., Saffer, D.: Hemiplegia and the billowing mitral leaflet syndrome. *J. Neur. Neurosurg. Psych.* 41, 381-383 (1978)
46. Hsu, L.K.G., Grisp, A.H., Kalucy, R.S., Koval, J., Chen, C.N., Carruthers, M., Zilkha, K.J.: Early morning migraine. Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose and free fatty acids and sleep encephalography. *Lancet* 1, 447-450 (1977)
47. Jeresaty, R.M.: Mitral valve prolapse. New York. Raven Press (1979)
48. Jones, R.J., Naggar, C.Z., Seljan, M.P., Downing, L.L.: Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events. *Stroke* 13, no. 4, 451-453 (1982)
49. Jones, R.J., Forsythe, A.M., Amess, J.A.L.: Platelet aggregation in migraine patients during the headache-free interval. *Advances in Neurology* 33, 275-278 (1982)
50. Kalendovsky, Z., Austin, J.H.: "Complicated migraine" - Its association with increased platelet aggregability and abnormal plasma coagulation factors. *Headache* 15, 18-35 (1977)
51. Kerber, R.E., Isaef, D.M., Hancock, E.W.: Echocardiographic patterns in patients with the syndrome of systolic click and late systolic murmur. *New Engl. J. Med.* 284, 691 (1971)
52. Koch, F.H., Hancock, W.: Ten year follow-up of forty patients with mid-systolic click/late systolic murmur syndrome. *Am. J. Cardiol* 37, 149 (1976)
53. Kostuk, W.J., Boughner, D.R.: Strokes: A complication of mitral-leaflet prolapse? *Lancet* 2, 313-316 (1977)
54. Lechevalier, B., Le Clerc, A., Da Silva, D.C., Chapon, F., Leroy, F.: Embolie cérébrale par prolapsus de la petite valve mitrale. *J. Med. Caen* 15, 99-102 (1980)
55. Litman, G.I., Friedman, H.M.: Migraine and the mitral valve prolapse syndrome. *Am. Heart J.* 96, 610-614 (1978)
56. Machowicz, B.: Platelet activation: its possible role in the migraine mechanism. *Adv. in Neur.* 33, 243-246 (1982)

57. Malcolm, A.D.,
Boughner, D.R.,
Kostuk, W.J.,
Ahuja, S.P.: Clinical features and investigative findings in presence of mitral leaflet prolapse.
Br. Heart J. 38, 244-256 (1976)
58. Markiewicz, W.,
Stoner, J.,
London, E.,
Hunt, S.A.,
Popp, R.L.: Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy females.
Circulation 53, 464-473 (1976)
59. McAllen, P.M.,
Marshall, J.: Cardiac dysrhythmia and transient ischemic attacks.
Lancet 1, 1212-1214 (1973)
60. Mills, P.,
Rose, J.,
Hollingsworth, J.,
Amara, I.: Long-term prognosis of mitral valve prolapse.
N. Engl. J. Med. 297, 13-18 (1977)
61. Moncada, S.,
Amezcu, J.C.: Prostacyclin, thromboxane A₂ interactions in haemostasis and thrombosis.
Haemostasis 8, 252-265 (1979)
62. Moncada, S.,
Vane, J.R.: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis.
Brit.med.Bull. 34, 129-135 (1978)
63. Müller, D.,
Müller, J.: Die familiäre hemiplegische Migräne.
Z. ärztl. Fortbild. 16, 763-767 (1978)
64. Naggar, C.Z.: The mitral valve prolapse syndrome.
Med. Clin. of North America 63, 337-353 (1979)
65. Nemerow, Y.,
Nossell, H.L.: The biology of thrombosis.
Ann. Rev. Med. 33, 479-488 (1982)
66. Nichol, P.,
Kertesz, A.: Two-dimensional echocardiographic (2DE) detection of left atrial thrombus in patients with mitral valve prolapse and strokes.
Circulation (Suppl II) 60, 18 (1979)
67. Parrish, R.M.,
Stevens, H.,
Forster, J.B.: Familial hemiplegia migraine.
Minn. Med. 60, 709-715 (1977)
68. Pearce, J.M.S.,
Forster, J.B.: An investigation of complicated migraine.
Neurology 15, 333 (1965)

69. Perloff, J.K.,
Keliher, T.F.,
Lebauer, E.J.: The isolated systolic click with bacterial endocarditis.
Am. Heart J. 73, 535-537 (1967)
70. Pocock, W.A.,
Barlow, J.B.: Etiology and electrocardiographic features of the billowing mitral leaflet syndrome.
Amer. J. of Medicine 51, 731 (1971)
71. Pomerance, A.: Ballooning deformity (mucoid degeneration) of atrioventricular valves.
Br. Heart J. 31, 343-351 (1969)
72. Popp, R.L.,
Brown, O.R.,
Silverman, J.F.,
Harrison, D.C.: Echocardiographic abnormalities in the mitral valve prolapse.
Circulation 49, 428-433 (1974)
73. Procacci, P.M.,
Savrou, S.V.,
Schreiter, S.L.,
Bryson, A.L.: Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 women.
N. Engl. J. Med. 294, 1086 (1976)
74. Reed, R.,
Siekert, R.: Rarity of transient focal cerebral ischemia in cardiac dysrhythmia.
J. Am. med. Ass. 223, 8 (1973)
75. Reid, J.V.O.: Mid-systolic clicks.
South African Med. J. 35, 353 (1961)
76. Rice, G.P.A.,
Boughner, D.R.,
Stiller, C.,
Ebers, G.C.: Familial stroke syndrome associated with mitral valve prolapse.
Ann. Neurol. 7, 130-134 (1980)
77. Sandok, B.A.,
Giuliani, E.R.: Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse.
Stroke 13, No. 4, 356-358 (1982)
78. Scharf, R.E.,
Hennerici, M.,
Bluschke, V.,
Lueck, J.,
Kladetzky, R.G.: Cerebral ischemia in young patients: Is it associated with mitral valve prolapse and abnormal platelet activity in vivo?
Stroke 13, No. 4, 454-458 (1982)
79. Schettler, G.: Innere Medizin. Stuttgart, New York, Thieme Verlag, 41 (1980)
80. Schmidley, J.W.,
Caronna, I.J.: Transient cerebral ischemia - Pathophysiology. Prog. Cardiovasc. Dis. 22 (5), 325-342 (1980)
81. Shapiro, S.K.,
Warshawsky, R.,
Shapiro, I.,
Lee, C.E.: Neurological and ophthalmological complications of mitral valve prolapse.
Minn. med. 64, 197-199 (1981)
82. Shappell,
Marshall, C.E.,
Brown, R.E.: Sudden death and the familial occurrence of midsystolic click, late systolic murmur syndrome.
Circulation 48, 1128-1134 (1973)

83. Spierings, E.L.H.: The pathophysiology of the migraine attack. Stafleu's Wetenschappelijke Mitgeversmaatschappij B.V., Alphen aan den Rijn/Brüssel (1980)
84. Stahl, S.M.: The human platelet. Arch. Gen. Psychiatry 34, 509-516 (1977)
85. Steele, P.,
Weily, H.,
Rainwater, J.,
Vogel, R.: Platelet survival time and thrombo-
embolism in patients with mitral valve
prolapse. Circulation 60, 43-45 (1978)
86. Tharakan, J.,
Ahuja, G.K.,
Manchanda, S.C.,
Kanna, A.: Mitral valve prolapse and cerebrovascular
accidents in the young. Acta neur. scand. 66, 295-302 (1982)
87. Walsh, P.N.,
Kansu, T.A.,
Corbett, J.J.,
Savino, P.G.,
Goldburgh, W.P.,
Schatz, N.J.: Platelets, thromboembolism and mitral
valve prolapse. Circulation 63, 552-559 (1981)
88. Walter, P.F.S.,
Reid, S.K.,
Wenger, N.F.: Transient cerebral ischemia due to
arrhythmia. Ann. Int. Med. 72, 471-474 (1982)
89. Watson, R.T.: TIA, stroke and mitral valve prolapse. Neurology (NY) 29, 886-889 (1979)
90. Weerasuriya, K.,
Patel, L. &
Turner, P.: β -adrenoreceptor blockade and migraine. Cephalgia 2, 33-45 (1982)
91. Weksler, B.B.,
Gillick, M.,
Pink, J.: Effect of propranolol on platelet function. Blood 49, 185 (1977)
92. Wigle, E.D.,
Rakowski, H.,
Ranganathan, N.,
Silver, M.D.: Mitral valve prolapse. Ann. Rev. Med. 27, 165-180 (1976)
93. Wolf, P.A.,
Dawber, T.R.,
Thomas, H.E.,
Kannel, W.B.: Epidemiologic assessment of chronic atrial
fibrillation and risk of stroke: the
Framingham Study. Neurology 28, 973-977 (1978)
94. World Federation of J. Neurol. Sci., 9, 202 (1969)
Neurology's Research
Group on Migraine
and Headache.
95. Yamazaki, H.,
Takahashi, T.,
Sano, T.: Hyperaggregability of platelets in
thromboembolic disorders. Thromb. Diath.
Haemorrh 34, 94-105 (1975)

Mein Dank gilt Herrn Dr.med. V.Pfaffenrath für die Überlassung des Themas und für seinen unermüdlichen wissenschaftlichen und organisatorischen Beistand, durch den diese Arbeit möglich wurde.

Herrn Prof.Dr. Autenrieth aus der I.Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern, unter dessen Leitung die Echokardiographien zu dieser Studie durchgeführt wurden, danke ich für die großzügige Kooperation.

Schließlich möchte ich Fr.Birgitta Weigel für ihren verständnisvollen und hilfsbereiten Einsatz bei der Ausarbeitung meiner Arbeit danken.

Lebenslauf

Ulrich Rossmannith

geboren: 12. November 1959

in: Kaufbeuren/Allgäu

Eltern: Dr.med. Günter Rossmannith
Neurologe
Dr.med. Marianne Rossmannith geb.Schorer
prakt.Ärztin

Geschwister: vier Brüder

Schulzeit: Volksschule Oberbeuren bei Kaufbeuren
von 1963 bis 1966
Staatliches Gymnasium Kaufbeuren
Neusprachlicher Zweig des Humanistischen
Gymnasiums mit Kollegstufe
von 1966 bis 1978
Abschluß mit der allgemeinen Hochschul-
reife

Hochschulzeit: Universität Würzburg
von 1979 bis 1982
Ärztliche Vorprüfung WS 80/81
1. Staatsexamen WS 81/82
Ludwig Maximilians-Universität München
von 1982 bis 1985
2. Staatsexamen WS 83/84
Praktisches Jahr im Zentralklinikum
Augsburg
3. Staatsexamen April 1985
Approbation am 3.5.1985

Nach der Ausbildung: Von Mai 1985 bis April 1986 Assistenzarzt
in der chirurg.Abteilung des Kreis-
krankenhauses Obergünzburg
Seit Mai 1986 Assistenzarzt an der
gynäkologisch - geburtshilflichen Ab-
teilung des Kreiskrankenhauses Garmisch-
Partenkirchen

